

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005 年11 月10 日 (10.11.2005)

PCT

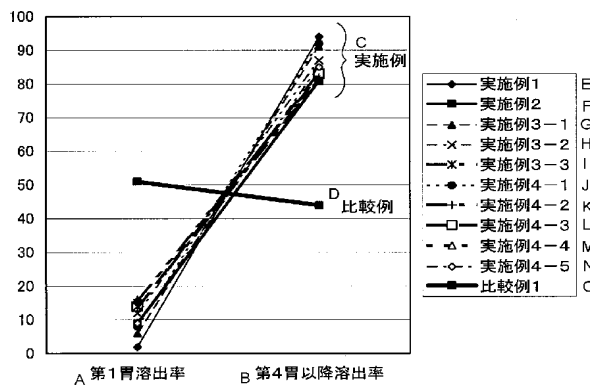
(10) 国際公開番号  
WO 2005/104868 A1

- (51) 国際特許分類: A23K 1/16, 1/18 (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 奥谷 亮 (OKU-TANI, Akira) [JP/JP]; 〒7791292 徳島県那賀郡那賀川町大字工地 2 4 6 番地の 1 バイオ科学株式会社内 Tokushima (JP). 元木 弘昭 (MOTOKI, Hiroaki) [JP/JP]; 〒7791292 徳島県那賀郡那賀川町大字工地 2 4 6 番地の 1 バイオ科学株式会社内 Tokushima (JP). 田村 英治 (TAMURA, Eiji) [JP/JP]; 〒7791292 徳島県那賀郡那賀川町大字工地 2 4 6 番地の 1 バイオ科学株式会社内 Tokushima (JP). 高島 有美 (TAKASHIMA, Yumi) [JP/JP]; 〒7791292 徳島県那賀郡那賀川町大字工地 2 4 6 番地の 1 バイオ科学株式会社内 Tokushima (JP). 坂井 俊介 (SAKAI, Shunsuke) [JP/JP]; 〒7791292 徳島県那賀郡那賀川町大字工地 2 4 6 番地の 1 バイオ科学株式会社内 Tokushima (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/008074
- (22) 国際出願日: 2005 年4 月27 日 (27.04.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2004-135276 2004 年4 月30 日 (30.04.2004) JP  
特願 2004-335286  
2004 年11 月19 日 (19.11.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): バイオ科学株式会社 (BIO SCIENCE CO.,LTD.) [JP/JP]; 〒7791292 徳島県那賀郡那賀川町大字工地 2 4 6 番地の 1 Tokushima (JP).
- (74) 代理人: 豊栖 康司, 外 (TOYOSU, Yasushi et al.); 〒7700871 徳島県徳島市金沢 1 丁目 5 番 9 号 Tokushima (JP).

[続葉有]

(54) Title: FEED ADDITIVE COMPOSITION FOR RUMINANT, FEED CONTAINING THE SAME AND PROCESS FOR PRODUCING FEED ADDITIVE COMPOSITION FOR RUMINANT

(54) 発明の名称: 反芻動物用飼料添加組成物及びこれを含有する飼料並びに反芻動物用飼料添加組成物の製造方法



A... 1ST STOMACH ELUTION RATIO  
B... 4TH STOMACH & LOWER ORGAN  
ELUTION RATIO  
C... EXAMPLE  
D... COMP. EX.  
E... EXAMPLE 1

F... EXAMPLE 2  
G... EXAMPLE 3-1  
H... EXAMPLE 3-2  
I... EXAMPLE 3-3  
J... EXAMPLE 4-1

K... EXAMPLE 4-2  
L... EXAMPLE 4-3  
M... EXAMPLE 4-4  
N... EXAMPLE 4-5  
O... COMP. EX. 1

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a lumen bypass agent that even in preparations obtained by dispersing in a protective agent containing a biologically active substance of high water solubility and granulating, excels in lumen bypass properties and elution in the fourth stomach and lower digestive organs and stably protects the biologically active substance in the first stomach where microbes inhabit and that can be produced at low cost. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] There is provided a coating composition for biologically active substance, comprising at least one protective agent selected from the group consisting of a hardened animal fat or oil, a hardened vegetable oil, a C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub> linear or branched saturated or unsaturated aliphatic monocarboxylic acid, a fatty acid ester, a cera and a wax, and comprising lecithin and at least one antiseptic selected from the group consisting of propionic acid or its salt, sorbic acid or its salt, benzoic acid or its salt, dehydroacetic acid or its salt, a paraoxybenzoic acid ester, imazalil, thiabendazole, orthophenylphenol, sodium orthophenylphenol and diphenyl.

[続葉有]



WO 2005/104868 A1



(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,

BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約: 【課題】水溶性の大きい生物学的活性物質を含む保護剤中に分散させ粒状化した製剤においても、ルーメンバイパス性及び第4胃以降の下部消化器官での溶出性に優れ、さらに微生物の生息している第1胃で生物学的活性物質を安定に保護し、かつ低コストで製造可能なルーメンバイパス剤を提供する。【解決手段】生物学的活性物質を被覆する被覆組成物が、硬化した動物性油脂、硬化した植物性油脂、炭素数12～22個を有する直鎖又は分枝状の飽和又は不飽和の脂肪族モノカルボン酸、脂肪酸エステル、ロウ及びワックスより選択される少なくとも1種の保護剤と、レシチンと、プロピオン酸又はその塩、ソルビン酸又はその塩、安息香酸又はその塩、デヒドロ酢酸又はその塩、パラオキシ安息香酸エステル類、イマザリル、チアベンダゾール、オルトフェニルフェノール、オルトフェニルフェノールナトリウム及びジフェニルより選択される少なくとも1種の防腐剤とを含む。

## 明 細 書

## 反芻動物用飼料添加組成物及びこれを含む飼料並びに反芻動物用飼料添加組成物の製造方法

## 技術分野

- [0001] 本発明は、反芻動物用ルーメンバイパス剤等の反芻動物用飼料添加組成物、及び反芻動物用飼料添加組成物を含む飼料、並びに反芻動物用飼料添加組成物の製造方法に関する。具体的には、生物学的活性物質を反芻動物の第1胃（ルーメン）では安定に保護し、第4胃以降の下部消化器官で放出可能にする被覆組成物で被覆することにより、第4胃以降の下部消化器官での生物学的活性物質の消化吸収を容易にした反芻動物用ルーメンバイパス剤等に関する。

## 背景技術

- [0002] 牛等の反芻動物は、ヒト等の単胃動物とは異なり複数の胃が存在し、その第1胃（ルーメン）には多数の微生物が生息している。反芻とは、胃内容物を口腔に吐きもどして再咀嚼し、唾液と混合させて再び嚥下するものである。このため反芻動物に飼料として無処理の生物学的活性物質を経口投与しても、第1胃の微生物により大部分が分解されてしまう。例えば牛にビタミン、アミノ酸等の生物学的活性物質を投与すると、それらは第1胃に生息する微生物により大部分が分解され、有効に消化吸収されず無駄となる。これらの生物学的活性物質をルーメン内での微生物による分解から保護し、第4胃以降の下部消化器官（第4胃及び小腸）で消化吸収するよう生物学的活性物質を保護したルーメンバイパス剤は、栄養剤等として極めて有用なものである。
- [0003] 従来より、生物学的活性物質を保護剤としてのロウ、動・植物油脂又はその硬化物等に分散させ、又は生物学的活性物質を含む核を被覆し、ルーメンバイパス剤を得ることが以前より行われてきた。例えば、保護剤中に生物学的活性物質を分散する方法として、生物学的活性物質を保護剤と混合した後造粒する方法（特許文献1参照）、あるいは生物学的活性物質を溶融した保護剤に混合懸濁させた溶融液を、ベルト上に滴下する溶融造粒法（特許文献2参照）等が開発されている。

[0004] 一方で保護剤で生物学的活性物質を被覆する方法として、生物学的活性物質を含有する核を成形した後、保護剤で被覆する方法が開発されている(特許文献3、4参照)。

特許文献1:特開昭60-168351号公報

特許文献2:特開昭58-175449号公報

特許文献3:特開昭63-317053号公報

特許文献4:特開平5-23114号公報

特許文献5:特開平9-187228号公報

特許文献6:特開2000-60440号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] しかしながら、生物学的活性物質を分散する方法により得られたルーメンバイパス剤は、水溶性の大きい生物学的活性物質に対しては十分なルーメンバイパス効果を示さないという問題がある。また、保護剤で生物学的活性物質を被覆する方法で得られたルーメンバイパス剤は、ルーメンバイパス剤としての性能を示すものの、ルーメンバイパス剤を得る工程が、1:核成形工程(押し出し造粒法により造粒された顆粒をさらに球形の顆粒に調製)、2:被覆工程(核への被覆)等と複数の工程が必要であり、製造工程が複雑であるため、高価になるという問題があった。特にこのような押し出し造粒法では、高温高圧下で押し出しを行うため、熱に弱いビタミン等の生物学的活性物質が破壊されるおそれがあり、また装置自体も高価であった。加えて、押し出し造粒法で得られるルーメンバイパス剤の顆粒は一般に円柱状や角柱状であり、エッジ部分を有するためこの縁部等で生物学的活性物質が十分に被覆されていないことがある。被覆が不十分な箇所があると、生物学的活性物質の溶出が生じてルーメンバイパス剤として十分に機能しない。さらに加えて、縁部のような突出した部分があると牛等の反芻動物の第1胃の内壁で擦れやすく、被覆が剥がれて生物学的活性物質の溶出が生じ易くなる問題もある。

[0006] さらに一方で、ルーメンバイパス剤に含有する生物学的活性物質は、限られた成分のものしか存在しておらず、このため畜産農家等は、アミノ酸、ビタミン等を多種類含

有するルーメンバイパス剤を切望しているという状況にあった。

- [0007] ルーメンバイパス剤について、生物学的活性物質を保護剤中に分散、粒状化した製剤では、生物学的活性物質が水溶性の小さい物質である場合にはその含有量が40%以下であれば有効なルーメンバイパス剤として得ることが可能である。しかしながら、水溶性の大きいリジン塩酸塩等の生物学的活性物質の場合には、生物学的活性物質の含有量を40%以下としても、ルーメンバイパス性が低く、有効なルーメンバイパス剤を得ることができなかった。
- [0008] このように、生物学的活性物質を反芻動物の第1胃で安定に保護し、第4胃以降の下部消化器官で放出可能にする反芻動物用ルーメンバイパス剤の被覆組成物について、多くの提案がなされているものの、第1胃での保護性及び第4胃以降の下部消化器官での放出性を兼ね備えたルーメンバイパス剤は未だ研究中である。これは、反芻動物の第1胃での保護性の評価方法やルーメンバイパス剤の粒径、コーティング層等の構造についての検討が、十分行われなかったことによると考えられる。
- [0009] 例えば特許文献4、特許文献5等では、第1胃での生物学的活性物質の保護性を、pH及び液温を調整した模擬第1胃液で評価するのみに止まり、牛等の反芻動物の特殊性である、第1胃に生息する微生物の影響については検討されていない。現に、市販されているルーメンバイパス剤では、模擬第1胃液では高い保護性を示している、実際に微生物が生息する反芻動物の第1胃液を用いて評価した結果、極端に保護性が損なわれていた。この原因としては、反芻動物の第1胃に多数生息している微生物の影響によるものと考えられる。したがって、反芻動物の第1胃に多数生息する微生物からの影響も考慮し、これを抑制することが可能な被覆組成物で生物学的活性物質を被覆することが必要となる。
- [0010] また特許文献6は、微生物の生息する第1胃液でルーメンバイパス剤の保護性を評価しているものの、製剤の粒径が4～15mmと大きいため、咀嚼により崩壊し易く、さらにこのルーメンバイパス剤は二重被覆しているため、反芻咀嚼等で核表層部の被覆が破壊された場合は極端に保護効果が低下する等の欠点があった。
- [0011] このように、現在市販されているルーメンバイパス剤においては、微生物の生息する第1胃での生物学的活性物質の保護性においては十分満足できるレベルではな

いといえる。この原因は、反芻動物特有の第1胃に生息している微生物による影響であり、この微生物の存在を考慮した上で第1胃での保護性を検討する必要がある。一方で、このような反芻動物の第1胃に生息している微生物は、反芻動物自身の生命維持に必要なエネルギーであり、タンパク質等の栄養素となり得る。したがって、第1胃の微生物の生息に影響を与えることなく、生物学的活性物質を保護することが可能な被覆組成物で被覆した反芻動物用ルーメンバイパス剤の開発が求められる。

- [0012] 本発明は、このような状況に鑑みてなされたものである。本発明の主な目的は、生物学的活性物質を保護剤中に分散、粒状化した製剤に、水溶性の大きい生物学的活性物質を含有する場合においても、生物学的活性物質のルーメンバイパス性に優れ、且つ第4胃以降の下部消化器官での溶出性に優れた反芻動物用飼料添加組成物及びこれを含有する飼料並びに反芻動物用飼料添加組成物の製造方法を提供することにある。また、本発明の他の目的は、微生物の生息している反芻動物の第1胃で生物学的活性物質を安定に保護し、かつ低コストで製造可能な反芻動物用飼料添加組成物及びこれを含有する飼料並びに反芻動物用飼料添加組成物の製造方法を提供することにある。

#### 課題を解決するための手段

- [0013] 上記の目的を達成するために、本発明の第1の側面に係る反芻動物用飼料添加組成物は、生物学的活性物質を、被覆組成物で被覆した反芻動物用飼料添加組成物であって、被覆組成物が、硬化した動物性油脂、硬化した植物性油脂、炭素数12～22個を有する直鎖又は分枝状の飽和又は不飽和の脂肪族モノカルボン酸、脂肪酸エステル、ロウ及びワックスより選択される少なくとも1種の保護剤と、レシチンと、プロピオン酸又はその塩、ソルビン酸又はその塩、安息香酸又はその塩、デヒドロ酢酸又はその塩、パラオキシ安息香酸エステル類、イマザリル、チアベンダゾール、オルトフェニルフェノール、オルトフェニルフェノールナトリウム及びジフェニルより選択される少なくとも1種の防腐剤とを含む。これにより、反芻動物の第1胃での保護性(ルーメンバイパス率)を向上させることができる。また生物学的活性物質を保護剤中に分散、粒状化した製剤で、生物学的活性物質の内、特にリジン塩酸塩、ベタイン、タウリン及び／又は水溶性ビタミン等の水溶性の大きい生物学的活性物質についても消

化吸収に優れたルーメンバイパス剤とすることができる。

- [0014] また、本発明の第2の側面に係る反芻動物用飼料添加組成物は、防腐剤の含有量が、0.01～2.0重量%である。
- [0015] さらに、本発明の第3の側面に係る反芻動物用飼料添加組成物は、防腐剤が、プロピオン酸又はその塩である。
- [0016] さらにまた、本発明の第4の側面に係る反芻動物用飼料添加組成物は、生物学的活性物質が、少なくともリジン塩酸塩を含有する。
- [0017] さらにまた、本発明の第5の側面に係る反芻動物用飼料添加組成物は、保護剤が、少なくとも炭素数12～22個を有する直鎖又は分枝状の飽和又は不飽和の脂肪族モノカルボン酸を含有する。
- [0018] さらにまた、本発明の第6の側面に係る反芻動物用飼料添加組成物は、炭素数12～22個を有する直鎖又は分枝状の飽和又は不飽和の脂肪族モノカルボン酸が、ステアリン酸である。
- [0019] さらにまた、本発明の第7の側面に係る反芻動物用飼料添加組成物は、生物学的活性物質の平均粒径が、1～150  $\mu\text{m}$ である。
- [0020] さらにまた、本発明の第8の側面に係る反芻動物用飼料添加組成物は、レシチンの含有量が、0.1～10.0重量%である。
- [0021] さらにまた、本発明の第9の側面に係る反芻動物用飼料添加組成物は、生物学的活性物質の含有量が1～50重量%である。
- [0022] さらにまた、本発明の第10の側面に係る反芻動物用飼料添加組成物は、生物学的活性物質が、被覆組成物を構成する溶融混合液中に分散及び／又は溶解した噴射用溶融液を、空气中へ噴射して造粒して得たものである。
- [0023] さらにまた、本発明の第11の側面に係る反芻動物用飼料添加組成物は、噴射造粒法により得られた反芻動物用飼料添加組成物が球状である。これにより、安定した被覆組成物で被覆した、第1胃で溶出し難い反芻動物用飼料添加組成物を得ることができる。
- [0024] さらにまた、本発明の第12の側面に係る反芻動物用飼料添加組成物を含有する飼料は、上記反芻動物用飼料添加組成物を含有している。

- [0025] さらにまた、本発明の第13の側面に係る反芻動物用飼料添加組成物の製造方法は、保護剤として硬化した動物性油脂、硬化した植物性油脂、ロウ及びワックスより選択される少なくとも1種の物質と、レシチン及び炭素数12～22を有する直鎖又は分枝の飽和又は不飽和の脂肪族モノカルボン酸又はその塩の1種又は2種以上を含有する50～90℃に調整した熔融液に、生物学的活性物質を分散及び／又は溶解した噴射用熔融液を、50～90℃の液温にて空气中へ噴射する噴射造粒法で製造するものである。これにより、ルーメンバイパス剤として極めて有効な反芻動物用飼料添加組成物を低価格で供給できる。
- [0026] さらにまた、本発明の第14の側面に係る反芻動物用飼料添加組成物の製造方法は、炭素数12～22を有する直鎖又は分枝の飽和又は不飽和の脂肪族モノカルボン酸又はその塩が、ステアリン酸である。
- [0027] さらにまた、本発明の第15の側面に係る反芻動物用飼料添加組成物の製造方法は、生物学的活性物質として、少なくともタウリン及び／又はベタインを含有する。
- [0028] さらにまた、本発明の第16の側面に係る反芻動物用飼料添加組成物の製造方法は、さらに防腐剤として、プロピオン酸又はその塩、ソルビン酸又はその塩、安息香酸又はその塩、デヒドロ酢酸又はその塩、パラオキシ安息香酸エステル類、イマザリル、チアベンダゾール、オルトフェニルフェノール、オルトフェニルフェノールナトリウム及びジフェニルより選択される少なくとも1種を混合している。

### 発明の効果

- [0029] 本発明の反芻動物用飼料添加組成物及びこれを含有する飼料並びに反芻動物用飼料添加組成物の製造方法によれば、反芻動物の第1胃の保護性、第4胃以降の下部消化器官での放出性に優れたルーメンバイパス剤を低価格で製造することができる。特に生物学的活性物質を含有する被覆組成物の熔融液を噴射造粒して得たルーメンバイパス剤は、ルーメン内では水溶性の大きい生物学的活性物質においても溶け出しが少なく、またその生物学的活性物質が第4胃以降の下部消化器官で溶出する極めて良好なルーメンバイパス剤となる。加えて、ルーメンバイパス剤の製造は極めてシンプルで、熔融した被覆組成物に生物学的活性物質を分散させた熔融液を熔融造粒するのみでルーメンバイパス剤を得ることができ、製造コストは極めて



安価に抑えることが可能となる。

### 発明を実施するための最良の形態

[0030] 以下、本発明の実施の形態を説明する。ただし、以下に示す実施の形態は、本発明の技術思想を具体化するための反芻動物用飼料添加組成物及びこれを含む飼料並びに反芻動物用飼料添加組成物の製造方法を例示するものであって、本発明は反芻動物用飼料添加組成物及びこれを含む飼料並びに反芻動物用飼料添加組成物の製造方法を以下のものに特定しない。また、本明細書は特許請求の範囲に示される部材を、実施の形態の部材に特定するものでは決してない。特に実施の形態に記載されている構成部材の材質、形状、その相対的配置等は特に特定の記載がない限りは、本発明の範囲をそれのみに限定する趣旨ではなく、単なる説明例にすぎない。さらに、本発明を構成する各要素は、複数の要素を同一の部材で構成して一の部材で複数の要素を兼用する態様としてもよいし、逆に一の部材の機能を複数の部材で分担して実現することもできる。

[0031] 本発明者らは、上記目的について鋭意研究した結果、被覆組成物として硬化した動物性油脂、硬化した植物性油脂、ロウ及びワックスより選択される少なくとも1種の物質と、レシチン及び炭素数12～22を有する直鎖又は分枝の飽和又は不飽和の脂肪族モノカルボン酸又はその塩の1種又は2種以上を含む50～90℃に調整した熔融液に、生物学的活性物質を分散及び／又は溶解した噴射用熔融液を、50～90℃の液温にて空气中へ噴射若しくは噴霧する噴射造粒法で造粒する造粒工程のみにより得た製剤は、ルーメンバイパス剤として極めて有効であり、かつ低価格で供給可能であることを知見した。

[0032] 熔融造粒法としては、熔融液を空气中、油中、水中又はベルト上等において冷却、固化して造粒する方法が挙げられる。本実施の形態に係る反芻動物用飼料添加組成物の造粒物を得る方法としては、硬化した動物性油脂、硬化した植物性油脂、ロウ及びワックスより選択される少なくとも1種の物質と、レシチン及び炭素数12～22を有する直鎖又は分枝の飽和又は不飽和の脂肪族モノカルボン酸又はその塩の1種又は2種以上を含む被覆組成物を熔融し、その熔融液を50～90℃に保温した被覆組成物の熔融液に調製した後、それに生物学的活性物質等を均一に混合分散し

50～90℃に保温した噴射用溶融液を得、その噴射用溶融液を噴射型造粒機で空気中において噴射し冷却、固化して造粒する。

[0033] また、噴射用溶融液を得る方法として、生物学的活性物質を含むすべての原料を一度に50～90℃で溶解し噴射用溶融液を得る方法等もあるが、重要な点は、生物学的活性物質を含む溶融液を90℃を超える温度にせず、あるいは90℃を超える保持時間を極力短時間にし、噴射用溶融液を調整することである。なぜならば、90℃を超える温度では生物学的活性物質の分解が生じ易く、得られたルーメンバイパス剤に規定の含有量が得られない場合があるからである。特に熱に弱い生物学的活性物質を含む場合は、低温での造粒が可能な噴射造粒法は極めて有用である。押し出し造粒法等、高温高压下での製造が避けられない造粒方法では、熱に弱い生物学的活性物質を適用できないという欠点があったが、本実施の形態に係る噴射造粒法では低温での造粒が可能であるため、このような熱に弱い生物学的活性物質を含むルーメンバイパス剤にも適用できる。なお噴霧用溶融混合液の溶融温度は、好ましくは50～90℃とし、より好ましくは60℃～75℃とする。

[0034] また本実施の形態に係る噴射造粒法は、生物学的活性物質に被覆組成物の溶融液を混合した後、空気中に噴射することで造粒できるため、押し出し造粒法等に比べて製造工程数が極めて少なく、簡単にかつ低コストにルーメンバイパス剤を得ることができる利点もある。特に押し出し造粒法は製造工程数自体が多く煩雑で、しかも高価な設備が必要であるが、これに対して噴射造粒法はこのような高価な装置も不要であり、製造コストも安価である。さらに、噴射によって生物学的活性物質を被覆組成物中に均一に分散でき、球状で粒径の揃ったルーメンバイパス剤が得られる。このように、高品質なルーメンバイパス剤を極めて容易にかつ安価に製造できる本実施の形態に係る製造方法は、極めて有益である。

[0035] さらに、この空気中への噴射方法は、水中又は油中において冷却、固化する造粒方法では生じ得る、造粒後に付随する水の乾燥又は油の除去工程等の必要が無く、製造工程が極めて少ないことにより、製造コストの低い製造方法であることが判明した。特に溶融混合液に生物学的活性物質及び防腐剤を分散及び／又は溶解した噴射用溶融液を空気中へ噴射する噴射造粒法は、造粒する工程のみにより容易に球

状のルーメンバイパス剤を得ることができ、低コストで製造可能である。特にルーメンバイパス剤を球状とすることで、角等の突出がなく均一に生物学的活性物質の表面を被覆組成物で被覆できる。均一に被覆されたルーメンバイパス剤は、第1胃での溶出量が少なく安定した保護機能を発揮できる。さらに、角がない滑らかな表面形状とすることで、第1胃の内面で擦れて被覆組成物が削げ落ちることもなく、確実に生物学的活性物質の保護機能が発揮される利点も得られる。

[0036] 生物学的活性物質を第4胃以降の下部消化器官で放出させる点については、ルーメンバイパス剤にレシチン含有させると良い。レシチンは、第4胃以降の下部消化器官での放出制御剤として機能する。さらにステアリン酸含有させることにより、第1胃での保護性及び第4胃以降の放出性が優れたルーメンバイパス剤を得ることができる。

(粒径)

[0037] 反芻動物用飼料添加組成物をルーメンバイパス剤の製剤としたときの平均粒径は、0.1mm～3.0mm、好ましくは0.5mm～2.0mmの球状の製剤とする。製剤粒径が小さいほど第1胃での滞在時間が短く、また小さいほど消化が良い傾向にあるため、粒径は0.5mm～1.5mm程度とすることが望ましい。

[0038] 生物学的活性物質の粒径については、小さいほど球状のルーメンバイパス剤の表面付近に存在する生物学的活性物質が減少し、被覆しやすいため、微粉物を使用することが望ましい。

[0039] 生物学的活性物質の微粉物を得る手段としては、ピンミル、ボールミル又はジェットミル等で粉砕する方法があり、平均粒径150  $\mu$ m以下にすることにより良好なルーメンバイパス剤が得られる。一方、平均粒径を1  $\mu$ m以下に微粉砕した生物学的活性物質を溶融混合液に分散させた場合、噴射用溶融液の粘度上昇により、噴射するのが困難となってしまう、その結果生物学的活性物質の含有率をかなり下げる必要が生じる。一方で平均粒径が150  $\mu$ mより大きくなると、被覆組成物で生物学的活性物質の表面を完全に被覆することが困難になり、部分的に表出する部分が生じるおそれがある。したがって、生物学的活性物質の平均粒径は1～150  $\mu$ mに調整する必要がある。好ましくは、10～150  $\mu$ m、さらに好ましくは50～150  $\mu$ mとする。

(生物学的活性物質)

- [0040] 本実施の形態において、生物学的活性物質としては、周知の各種の栄養物やこれを含む飼料あるいは薬物類、例えばアミノ酸類、ビタミン類、酵素類、タンパク質類、炭水化物類、天然物類及び医薬品類等から選ばれる1種又は2種以上の混合物が挙げられる。
- [0041] 具体的には、アミノ酸類としては、アミノ酢酸、アラニン、アルギニン、リジン(リジン塩酸塩等)、グルタミン酸ナトリウム、メチオニン、トリプトファン、トレオニン、バリン、ベタイン、タウリン等のアミノ酸及びアミノ酸誘導体等；ビタミン類としてはビタミンC、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、塩化コリン、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ビオチン、葉酸、p-アミノ安息香酸等の水溶性ビタミン類及びそれに類する機能を有する物質；酵素類としてはプロテアーゼ剤、アミラーゼ剤、リパーゼ剤、混合酵素類等；タンパク質類としてはカゼイン、トウモロコシタンパク等；炭水化物類としては澱粉、ショ糖、ブドウ糖等；天然物類としては魚粉、海藻粉、血粉、穀物粉、胆汁末等；医薬品類としては抗生物質及びホルモン剤等があり、その抗生物質としてはアミノグリコシド系として硫酸カナマイシン等、グリコペプチド系としてバンコマイシン等、テトラサイクリン系としてオキシテトラサイクリン等、ペニシリン系としてアンピシリン等、マクロライド系としてエリスロマイシン等、リンコマイシン系としてリンコマイシン等及びクロラムフェニコール類、ホスホマイシン類等が挙げられ、ホルモン剤としてはエストロジェン、スチルベストロール、ヘキセストロール等が挙げられる。また、生物学的活性物質の含有量は、1～50重量%、好ましくは20～50重量%、更に好ましくは30～45重量%の範囲で選択される。特に水溶性の生物学的活性物質の含有量が大きくなると粘度が高くなり、噴射造粒法での噴射が困難となる。一方で生物学的活性物質をルーメンバイパス剤中に多く含有したい要望もあり、これらのバランスを考慮して生物学的活性物質の含有量を調整する。またビタミンA、ビタミンD、ビタミンE等の脂溶性ビタミンを適宜含むこともできる。また生物学的活性物質を被覆する被覆剤となる被覆組成物は、必要であれば、比重調整剤として炭酸カルシウム、タルク等を添加して比重を調整してもよい。
- [0042] 保護剤としては、硬化した動物性油脂としては、牛脂、豚脂等が利用できる。硬化し

た植物性油脂としては、パーム硬化油、大豆硬化油、菜種硬化油、ヒマシ硬化油等が利用できる。炭素数12～22個を有する直鎖又は分枝状の飽和又は不飽和の脂肪族モノカルボン酸としては、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸等が利用できる。脂肪酸エステルとしては、飽和又は不飽和の脂肪酸とグリセリンのモノエステル又はジエステル等が使用でき、例えばグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル等が利用できる。ロウ類としては、カルナバロウ、蜜ロウ等、ワックス類としては天然ワックス、合成ワックス、パラフィンワックス等から選ばれる1種又は2種以上の混合物が利用できる。また、その使用量は20～98重量%、好ましくは30～90重量%の範囲で選ばれる。

- [0043] 炭素数12～22を有する直鎖又は分枝の飽和又は不飽和の脂肪族モノカルボン酸又はその塩としては、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、ベヘニン酸又はそれらの塩等から選ばれる1種又は2種以上の混合物が使用でき、またその使用量は0.1～50重量%、好ましくは1～40重量%の範囲で選ばれる。さらに被覆組成物中のレシチンは、0.1～10重量%、好ましくは0.5～7重量%、更に好ましくは0.5～5.0重量%の範囲で選ばれる。

(防腐剤)

- [0044] 防腐剤は、カビ、細菌等微生物の発育を抑制、又は抗菌作用を持つもので、防カビ剤等が利用できる。これをルーメンバイパス剤に含有させることで、第1胃に生息する微生物による生物学的活性物質の分解やルーメンバイパス剤の表面付近への侵入を最小限に抑え、その結果、崩壊を防止する効果があるものと考えられる。特に生物学的活性物質を被覆する被覆組成物に防腐剤を混入し分散させることで、生物学的活性物質を損ねることなく効率よく防腐機能を発揮できる。なお、防腐剤の添加量においては、大量に添加した場合、微生物の増殖及び発育に影響を及ぼす可能性があり、一方、少なすぎると効果が期待できない。したがって、防腐剤の含有量はルーメンバイパス剤全体の0.01～2.0重量%が望ましい。好ましくは、0.1～1.0重量%である。また防腐剤は、微粉末であることが好ましい。必要であれば粉碎して使用することが望ましい。また防腐剤を被覆組成物に分散させることで、防腐剤がルーメン内の微生物を攻撃することを抑え、ルーメンバイパス率を10～50%向上させるこ

とが可能である。

- [0045] 防腐剤は、プロピオン酸又はその塩、ソルビン酸又はその塩、安息香酸又はその塩、デヒドロ酢酸又はその塩、パラオキシ安息香酸エステル類、イマザリル、チアベンダゾール、オルトフェニルフェノール、オルトフェニルフェノールナトリウム及びジフェニルより選択される少なくとも1種を混合したものが使用できる。ここでプロピオン酸又はその塩としては、プロピオン酸、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム等が使用できる。またソルビン酸又はその塩としては、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム等が使用でき、安息香酸又はその塩としては、安息香酸、安息香酸ナトリウム等が使用でき、デヒドロ酢酸又はその塩としては、デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム等が使用でき、パラオキシ安息香酸エステル類としては、パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が使用できる。

- [0046] また、噴射造粒で得たルーメンバイパス剤をリボンミキサー等の混合機で脱脂米ぬか、小麦粉、乾燥オカラ、とうもろこし及び／又は魚粉等の原材料と均一に混合し、飼料とすることもできる。

### 実施例 1

- [0047] 以下に実施例を挙げて詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。(ルーメンバイパス剤の調製)

- [0048] メチオニン1200g、菜種硬化油1650g、レシチン50g、ステアリン酸70g、パルミチン酸30gを計量した後、菜種硬化油、レシチン及びステアリン酸混合物を85℃に加熱し、被覆組成物の熔融液とした。この被覆組成物の熔融液にメチオニンを均一に混合分散し、85℃に保温保持した噴射用熔融液とした。その噴射用熔融液を空气中に噴射し、0.1～3mmの球状に固化したルーメンバイパス剤を得た。ルーメンバイパス剤としての評価は以下の方法で行った。

(第1胃の保護性の評価)

- [0049] ルーメンバイパス剤を、第1胃液に相当するMc Dougall液に浸漬し、16時間振とうした際に溶出した生物学的活性物質の製剤中の、その物質質量に対する比で評価した。なおMc Dougall緩衝液は、炭酸水素ナトリウム7.43g、リン酸2ナトリウム・12水

塩7.00g、塩化ナトリウム0.34g、塩化カリウム0.43g、塩化マグネシウム・水塩0.10g、塩化カルシウム0.05gを水1000mLに溶解した緩衝液である。

(第4胃の溶出性の評価)

- [0050] 第1胃溶出率測定後、固形物をろ別し、その固形物を第4胃液に相当するClark-Lubs緩衝液に浸漬し2時間振とうしたときに液に溶出した生物学的活性物質の製剤中のその物質質量に対する比で評価した。なおClark-Lubs緩衝液は、塩化カリウム3.73g、塩酸2.1mLを水1000mLに溶解した緩衝液である。

(小腸の溶出性の評価)

- [0051] 第4胃溶出率測定後、固形物をろ別し、その固形物を小腸液に相当する緩衝液に浸漬し、7時間振とうしたときに液に溶出した生物学的活性物質の、製剤中のその物質質量に対する比で評価する。

- [0052] このルーメンバイパス剤について上記の評価方法を実施した結果、第1胃溶出率2%、第4胃溶出率23%、小腸溶出率71%であった。

## 実施例 2

- [0053] 次に本発明の実施例2に係るルーメンバイパス剤を調製する。まずリジン塩酸塩1200g、菜種硬化油1300g、レシチン30g、ステアリン酸470gを計量した後、菜種硬化油を熔融し、レシチン及びステアリン酸を加え80℃に保温し被覆組成物の熔融液とした。この被覆組成物の熔融液にリジン塩酸塩を均一に混合分散し、80℃に保温した噴射用熔融液とした。その噴射用熔融液を空気中に噴射し、0.1～3mmの球状に固化したルーメンバイパス剤を得た。実施例2のルーメンバイパス剤としての評価は、実施例1と同様の方法で行った。また、このルーメンバイパス剤についての評価結果を、表1に示す。

## 実施例 3

- [0054] さらに本発明の実施例3に係るルーメンバイパス剤を調製する。まずリジン塩酸塩150g、メチオニン400g、ビタミンB110g、菜種硬化油1750g、パーム硬化油300g、レシチン90g、ステアリン酸300gを計量した後、菜種硬化油及びパーム硬化油を熔融し、レシチン及びステアリン酸を加え75℃に保温し被覆組成物の熔融液とした。この被覆組成物の熔融液にリジン塩酸塩、メチオニン及びビタミンB1を均一に混合分

散し75℃に保温した噴射用溶融液とした。その噴射用溶融液を空気中に噴射し、0.1～3mmの球状に固化したルーメンバイパス剤を得た。実施例3のルーメンバイパス剤としての評価は実施例1と同様の方法で行った。また、このルーメンバイパス剤についての評価結果を同様に表1に示す。

#### 実施例 4

[0055] さらにまた本発明の実施例4に係るルーメンバイパス剤を調製する。まずリジン塩酸塩150g、メチオニン150g、ベタイン200g、ニコチン酸50g、タウリン100g、パーム硬化油2150g、レシチン50g、ステアリン酸150gを計量した後、パーム硬化油、レシチン及びステアリン酸混合物を加温し溶融液とした後、70℃に保温し被覆組成物の溶融液とした。この被覆組成物の溶融液にリジン塩酸塩、メチオニン、ベタイン、ニコチン酸及びタウリンを均一に混合分散し70℃に保温した噴射用溶融液とした。その噴射用溶融液を空気中に噴射し、0.1～3mmの球状に固化したルーメンバイパス剤を得た。実施例4のルーメンバイパス剤としての評価は実施例1と同様の方法で行った。また、このルーメンバイパス剤についての評価結果を表1に示す。

#### (比較例1)

[0056] 次に比較例1として、市販のルーメンバイパス剤について、実施例1と同様の方法で評価を行った。また、この評価結果も表1に示す。

[0057] [表1]



実施例及び 比較例	生物学的活性物質溶出率(重量%)			
	第1胃模擬液溶出率		第4胃以降の模擬液溶出率 (第4胃模擬液+小腸模擬液)	
	生物学的活性物 質名	溶出率	生物学的活性物質名	溶出率
実施例1	メチオニン	2%	メチオニン	94%
実施例2	リジン	9%	リジン	81%
実施例3-1	メチオニン	6%	メチオニン	91%
実施例3-2	リジン	12%	リジン	87%
実施例3-3	ビタミンB1	14%	ビタミンB1	81%
実施例4-1	メチオニン	8%	メチオニン	92%
実施例4-2	リジン	16%	リジン	82%
実施例4-3	ニコチン酸	14%	ニコチン酸	83%
実施例4-4	ベタイン	16%	ベタイン	81%
実施例4-5	タウリン	9%	タウリン	85%
比較例1	リジン	51%	リジン	44%

[0058] また、表1に示した実施例1～4及び比較例1のルーメンバイパス剤につき、第1胃模擬液溶出率及び第4胃以降の模擬液溶出率をグラフ化した図を図1に示す。図1において、第1胃模擬液溶出率が低く、かつ第4胃以降の模擬液溶出率が高い程、すなわちグラフが右上がりになる程ルーメンバイパス剤の特性として好ましい。表1及び図1から明らかなように、水溶性の生物学的活性物質を2種以上含有するルーメンバイパス剤においても、反芻動物の第1胃模擬液に対しては優れたバイパス性を示し、第4胃以降の模擬液に対しては極めて優れた溶出性を示した。

[0059] すなわち本発明物は、反芻動物に経口投与した場合、水溶性の大きな生物学的活性物質を多種類含有したルーメンバイパス剤においても、各生物学的活性物質は第1胃をバイパスし、第4胃以降の消化器官で溶出することとなり、反芻動物に無駄なく吸収される極めて有効なルーメンバイパス剤となった。さらに、そのルーメンバイパス剤の製造方法は、生物学的活性物質を溶融した被覆組成物中に分散した溶融物を溶融造粒する製造工程のみにより製造可能という、製造コストが極めて低コストであることにより、安価に供給できることとなり、その産業上、特に畜産業に大きな貢献をするものであることを確信した。

(ルーメンバイパス剤の評価)

- [0060] 次に、ルーメンバイパス剤が反芻動物の第1胃に生息している微生物により受ける影響について評価を行った。実施例5～9および比較例2～6として行った評価の方法は、以下の通りである。

(第1胃の保護性の評価)

- [0061] 牛の口より第1胃の中層から下層付近まで管を通し、第1胃液を吸引して得る。第1胃液を得た後、直ちにルーメンバイパス剤を第1胃液900mLに浸漬し40℃で16時間攪拌する。攪拌後、この試験に供したルーメンバイパス剤をすべて回収して生物学的活性物質の残存率(ルーメンバイパス率)を測定して評価した。

(第4胃の溶出性の評価)

- [0062] 上記の方法で採取した第1胃液900mLにルーメンバイパス剤を浸漬し、40℃で16時間攪拌する。攪拌後、この試験に供したルーメンバイパス剤をすべて回収し、第4胃液に相当するClark-Lubs緩衝液900mLに浸漬した。これを37℃で2時間攪拌した後に溶出した生物学的活性物質を測定して評価した。ここでClark-Lubs緩衝液は、塩化カリウム3.73g、塩酸2.1mLを水に溶解した緩衝液である。

(小腸の溶出性の評価)

- [0063] 第4胃液溶出率測定後、この試験に供したルーメンバイパス剤をすべて回収し、小腸液に相当する緩衝液900mLに浸漬した。これを37℃で7時間攪拌した後に溶出した生物学的活性物質を測定して評価した。

## 実施例 5

- [0064] 菜種硬化油1626g、レシチン90g及びステアリン酸150gを溶融混合して80℃に保温した後、この溶融混合液に粒径を調整したリジン塩酸塩(平均粒径約50  $\mu$  m) 1125g及びプロピオン酸カルシウム(防腐剤) 9gを加えて均一に分散し噴射用溶融液とした。その噴射用溶融液を空気中に噴射し、0.5～2.0mmの球状に固化したルーメンバイパス剤を得た。

## 実施例 6

- [0065] 菜種硬化油1626g、レシチン90g及びステアリン酸150gを溶融混合して80℃に保温した後、この溶融混合液に粒径を調整したリジン塩酸塩(平均粒径約50  $\mu$  m) 1

125g及びプロピオン酸ナトリウム(防腐剤) 9gを加えて均一に分散し、実施例5と同様に製造してルーメンバイパス剤を得た。

#### 実施例 7

- [0066] パーム硬化油1517g、レシチン90g及びステアリン酸150gを熔融混合して80℃に保温した後、この熔融混合液に粒径を調整したリジン塩酸塩(平均粒径約50  $\mu$  m) 1125g、プロピオン酸カルシウム(防腐剤) 18g及び炭酸カルシウム100gを加えて均一に分散し、実施例5と同様に製造してルーメンバイパス剤を得た。

#### 実施例 8

- [0067] 菜種硬化油1608g、レシチン90g及びステアリン酸150gを熔融混合して80℃に保温した後、この熔融混合液に粒径を調整したリジン塩酸塩(平均粒径約50  $\mu$  m) 1125g及びプロピオン酸カルシウム(防腐剤) 27gを加えて均一に分散し、実施例5と同様に製造してルーメンバイパス剤を得た。

#### 実施例 9

- [0068] 菜種硬化油1517g、レシチン90g及びステアリン酸150gを熔融混合して80℃に保温した後、この熔融混合液に粒径を調整したタウリン(平均粒径約50  $\mu$  m) 1125g、プロピオン酸カルシウム(防腐剤) 18g及び炭酸カルシウム100gを加えて均一に分散し、実施例5と同様に製造してルーメンバイパス剤を得た。

#### (比較例2)

- [0069] 菜種硬化油1635g、レシチン90g及びステアリン酸150gを熔融混合して80℃に保温した後、この熔融混合液に粒径を調整したリジン塩酸塩(平均粒径約50  $\mu$  m) 1125gを加えて均一に分散し、実施例5と同様に製造してルーメンバイパス剤を得た。

#### (比較例3)

- [0070] パーム硬化油1535g、レシチン90g及びステアリン酸150gを熔融混合して80℃に保温した後、この熔融混合液に粒径を調整したリジン塩酸塩(平均粒径約50  $\mu$  m) 1125g及び炭酸カルシウム100gを加えて均一に分散し、実施例5と同様に製造してルーメンバイパス剤を得た。

#### (比較例4)

- [0071] 菜種硬化油1716g及びステアリン酸150gを熔融混合して80℃に保温した後、こ

の溶融混合液に粒径を調整したリジン塩酸塩(平均粒径約 $50\mu\text{m}$ )1125g、プロピオン酸カルシウム(防腐剤)9gを加えて均一に分散し、実施例5と同様に製造してルーメンバイパス剤を得た。

(比較例5)

- [0072] 菜種硬化油1626g、レシチン90g及びステアリン酸150gを溶融混合して $80^{\circ}\text{C}$ に保温した後、この溶融混合液に粒径を調整したリジン塩酸塩(平均粒径約 $200\mu\text{m}$ )1125g、プロピオン酸カルシウム(防腐剤)9gを加えて均一に分散し、実施例5と同様に製造してルーメンバイパス剤を得た。

(比較例6)

- [0073] 菜種硬化油1535g、レシチン90g及びステアリン酸150gを溶融混合して $80^{\circ}\text{C}$ に保温した後、この溶融混合液に粒径を調整したタウリン(平均粒径約 $50\mu\text{m}$ )1125g及び炭酸カルシウム100gを加えて均一に分散し、実施例5と同様に製造してルーメンバイパス剤を得た。

- [0074] 実施例5～9を表2、比較例2～6を表3にまとめた。さらに表2、表3に示した実施例5～9及び比較例2～6のルーメンバイパス剤につき、第1胃液の溶出率及び第4胃液及び小腸液での溶出率をグラフ化した図を図2に示す。図2においても、グラフが右上がりになる程ルーメンバイパス剤の特性として好ましい。これらに示すように、防カビ効果のある防腐剤を含有したルーメンバイパス剤は反芻動物の第1胃での保護性(ルーメンバイパス率)において良好な結果を示した。

- [0075] [表2]

実施例			5	6	7	8	9
生物学的活性物質 (平均粒径)			リジン塩酸塩 (約50 μm)	リジン塩酸塩 (約50 μm)	リジン塩酸塩 (約50 μm)	リジン塩酸塩 (約50 μm)	タウリン (約50 μm)
(重量%)			37.5%	37.5%	37.5%	37.5%	37.5%
被 覆 組 成 物	A 保 護 剤	ナタネ硬化油	54.2%	54.2%		53.6%	50.6%
		パーム硬化油			50.6%		
		ステアリン酸	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%
	B	レシチン	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%
	C 防 腐 剤	プロピオン酸	0.3%		0.6%	0.9%	0.6%
		カルシウム					
		プロピオン酸 ナトリウム		0.3%			
	(比重調整剤) 炭酸カルシウム				3.3%		3.3%
	第1胃溶出率		16.8%	15.3%	20.4%	9.8%	11.9%
ルーメンバイパス率		83.2%	84.7%	79.6%	90.2%	88.1%	
第4胃以降の模擬液溶出率 (第4胃液+小腸液)		78.7%	78.9%	79.5%	89.9%	87.0%	

[0076] [表3]

比較例			2	3	4	5	6	
生物学的活性物質 (平均粒径)			リジン塩酸塩 (約50μm)	リジン塩酸塩 (約50μm)	リジン塩酸塩 (約50μm)	リジン塩酸塩 (約200μm)	タウリン (約50μm)	
(重量%)			37.5%	37.5%	37.5%	37.5%	37.5%	
被覆組成物	A 保護剤	ナタネ硬化油	54.5%		57.2%	54.2%	51.2%	
		パーム硬化油		51.2%				
		ステアリン酸	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	
	B	レシチン	3.0%	3.0%		3.0%	3.0%	
	C 防腐剤	プロピオン酸			0.3%	0.3%		
		カルシウム						
		プロピオン酸 ナトリウム						
	(比重調整剤) 炭酸カルシウム				3.3%			3.3%
	第1胃溶出率			43.9%	54.5%	22.7%	57.9%	33.6%
ルーメンバイパス率			56.1%	45.5%	77.3%	42.1%	66.4%	
第4胃以降の模擬液溶出率 (第4胃液+小腸液)			55.2%	45.4%	39.2%	41.7%	65.3%	

[0077] 以上のように、生物学的活性物質を、(A)硬化した動物性油脂、硬化した植物性油脂、炭素数12～22個を有する直鎖又は分枝状の飽和又は不飽和の脂肪族モノカルボン酸、脂肪酸エステル、ロウ及びワックスより選択される少なくとも1種の保護剤、(B)レシチン及び(C)プロピオン酸又はその塩、ソルビン酸又はその塩、安息香酸又はその塩、デヒドロ酢酸又はその塩、パラオキシ安息香酸エステル類、イマザリル、チアベンダゾール、オルトフェニルフェノール、オルトフェニルフェノールナトリウム及びジフェニルより選択される少なくとも1種の防腐剤、よりなる被覆組成物で被覆した反芻動物用ルーメンバイパス剤は、優れた保護性(高いルーメンバイパス率)を有し、かつ第4胃以降の下部消化器官での放出性も優れていることが判明した。

[0078] このように、炭素数12～22個を有する直鎖又は分枝状の飽和又は不飽和のモノカルボン酸、硬化した動物性油脂、硬化した植物性油脂の群から選ばれる1種又は2種以上の物質と、レシチンと、防腐剤を含有する被覆組成物の被覆で生物学的活性物質を包囲することで、優れた保護性を有する反芻動物用ルーメンバイパス製剤を

得ることができる。また防腐剤を添加することによって、ルーメンバイパス率が10%～50%の向上が期待できる。

- [0079] 次に噴射造粒法で使用する噴霧用溶融混合液の最適な温度を決定するため、生物学的活性物質の安定性について検討する。ここでは、生物学的活性物質として一般的なビタミン類、特にメチオニン、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸を含有する噴霧用溶融混合液を調製し、溶解温度を60℃、65℃、70℃、75℃、80℃として各々1時間攪拌後、噴射して得られたルーメンバイパス剤について、これらの含有量を測定した。この結果を表4及び図3に示す。この表より、パントテン酸カルシウムについて、80℃で保温したものは、含有量が低下しており、90℃以上とすれば50%を下回るものと思われる。一方、75℃以下に保温すると高い含有量を示している。このことから、パントテン酸カルシウムのような熱に弱いビタミン類を生物学的活性物質とするルーメンバイパス剤においても、噴霧用溶融混合液の温度を75℃以下に抑制して噴射造粒を行うことで、これらを損ねることなく製剤中に含有させることができる。

[0080] [表4]

生物学的活性物質	平均含有量（％）				
	溶融温度				
	60℃	65℃	70℃	75℃	80℃
メチオニン	100.5%	100.3%	103.6%	104.2%	109.6%
パントテン酸カルシウム	98.6%	96.9%	97.1%	94.5%	71.5%
ニコチン酸	99.5%	98.2%	100.3%	101.2%	102.0%

## 産業上の利用可能性

- [0081] 本発明の反芻動物用飼料添加組成物及びこれを含有する飼料並びに反芻動物用飼料添加組成物の製造方法は、飼料添加物としてルーメンバイパスメチオニンのアミノ酸やルーメンバイパス蛋白質等、ルーメンバイパス飼料として好適に利用できる。

## 図面の簡単な説明

- [0082] [図1]実施例1～4及び比較例1のルーメンバイパス剤につき、第1胃模擬液溶出率及び第4胃以降の模擬液溶出率を示すグラフである。
- [図2]実施例5～9及び比較例2～6のルーメンバイパス剤につき、第1胃液の溶出率及び第4胃液及び小腸液での溶出率を示すグラフである。

[図3]ビタミン類の溶融温度に対する平均含有率を示すグラフである。



## 請求の範囲

- [1] 生物学的活性物質を、被覆組成物で被覆した反芻動物用飼料添加組成物であつて、  
前記被覆組成物が、  
硬化した動物性油脂、硬化した植物性油脂、炭素数12～22個を有する直鎖又は分枝状の飽和又は不飽和の脂肪族モノカルボン酸、脂肪酸エステル、ロウ及びワックスより選択される少なくとも1種の保護剤と、  
レシチンと、  
プロピオン酸又はその塩、ソルビン酸又はその塩、安息香酸又はその塩、デヒドロ酢酸又はその塩、パラオキシ安息香酸エステル類、イマザリル、チアベンダゾール、オルトフェニルフェノール、オルトフェニルフェノールナトリウム及びジフェニルより選択される少なくとも1種の防腐剤と、  
を含むことを特徴とする反芻動物用飼料添加組成物。
- [2] 請求項1に記載の反芻動物用飼料添加組成物であつて、  
前記防腐剤の含有量が、0.01～2.0重量%であることを特徴とする反芻動物用飼料添加組成物。
- [3] 請求項1又は2に記載の反芻動物用飼料添加組成物であつて、  
前記防腐剤が、プロピオン酸又はその塩であることを特徴とする反芻動物用飼料添加組成物。
- [4] 請求項1から3のいずれかに記載の反芻動物用飼料添加組成物であつて、  
前記生物学的活性物質が、少なくともリジン塩酸塩を含有することを特徴とする反芻動物用飼料添加組成物。
- [5] 請求項1から4のいずれかに記載の反芻動物用飼料添加組成物であつて、  
前記保護剤が、少なくとも炭素数12～22個を有する直鎖又は分枝状の飽和又は不飽和の脂肪族モノカルボン酸を含有することを特徴とする反芻動物用飼料添加組成物。
- [6] 請求項1から5のいずれかに記載の反芻動物用飼料添加組成物であつて、  
前記炭素数12～22個を有する直鎖又は分枝状の飽和又は不飽和の脂肪族モノ

- カルボン酸が、ステアリン酸であることを特徴とする反芻動物用飼料添加組成物。
- [7] 請求項1から6のいずれかに記載の反芻動物用飼料添加組成物であって、  
前記生物学的活性物質の平均粒径が、1～150  $\mu$ mであることを特徴とする反芻動物用飼料添加組成物。
- [8] 請求項1から7のいずれかに記載の反芻動物用飼料添加組成物であって、  
前記レシチンの含有量が、0.1～10.0重量%であることを特徴とする反芻動物用飼料添加組成物。
- [9] 請求項1から8のいずれかに記載の反芻動物用飼料添加組成物であって、  
前記生物学的活性物質の含有量が1～50重量%であることを特徴とする反芻動物用飼料添加組成物。
- [10] 請求項1から9のいずれかに記載の反芻動物用飼料添加組成物であって、  
前記生物学的活性物質を、前記被覆組成物を構成する熔融混合液中に分散及び／又は溶解した噴射用熔融液を、空气中へ噴射して造粒して得たことを特徴とする反芻動物用飼料添加組成物。
- [11] 請求項10に記載の反芻動物用飼料添加組成物であって、  
噴射造粒法により得られた反芻動物用飼料添加組成物が球状であることを特徴とする反芻動物用飼料添加組成物。
- [12] 請求項1から11のいずれかに記載の反芻動物用飼料添加組成物を含有する飼料。
- [13] 反芻動物用飼料添加組成物の製造方法であって、  
保護剤として硬化した動物性油脂、硬化した植物性油脂、ロウ及びワックスより選択される少なくとも1種の物質と、レシチン及び炭素数12～22を有する直鎖又は分枝の飽和又は不飽和の脂肪族モノカルボン酸又はその塩の1種又は2種以上を含有する50～90℃に調整した熔融液に、生物学的活性物質を分散及び／又は溶解した噴射用熔融液を、50～90℃の液温にて空气中へ噴射する噴射造粒法で製造することを特徴とする反芻動物用飼料添加組成物の製造方法。
- [14] 請求項13に記載の反芻動物用飼料添加組成物の製造方法であって、  
炭素数12～22を有する直鎖又は分枝の飽和又は不飽和の脂肪族モノカルボン酸

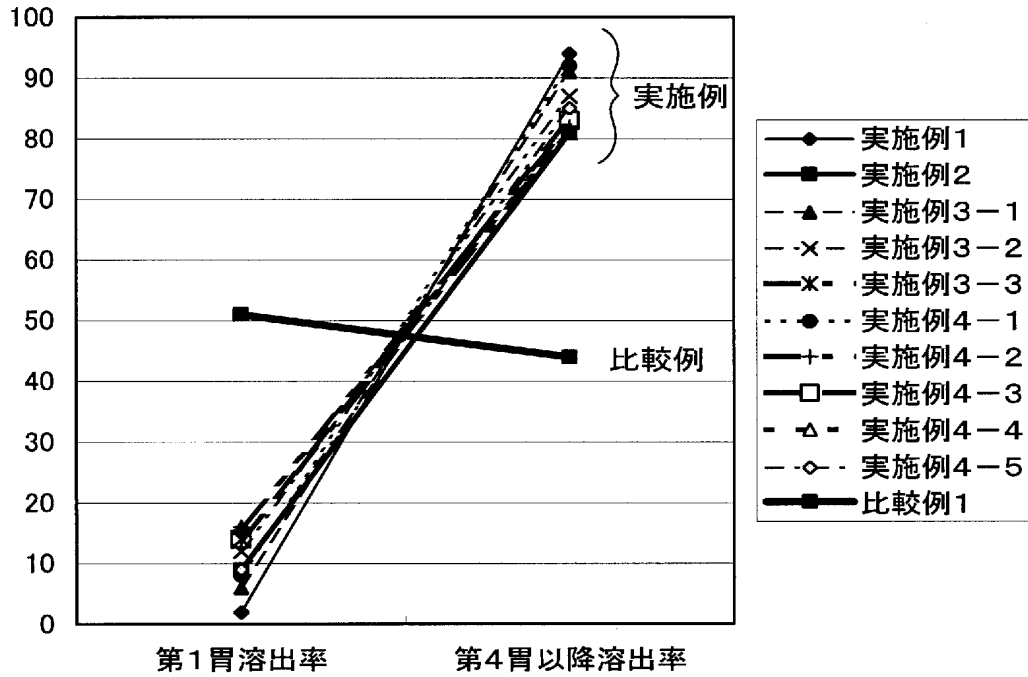
又はその塩が、ステアリン酸であることを特徴とする反芻動物用飼料添加組成物の製造方法。

- [15] 請求項13又は14に記載の反芻動物用飼料添加組成物の製造方法であって、  
生物学的活性物質として、少なくともタウリン及び／又はベタインを含有することを  
特徴とする反芻動物用飼料添加組成物の製造方法。

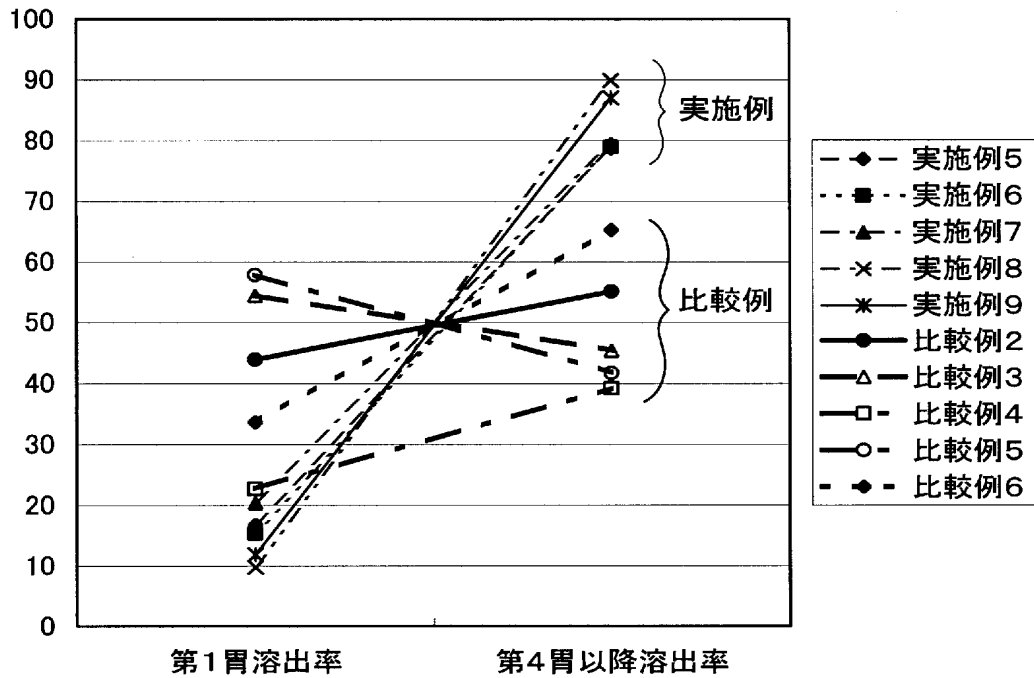
- [16] 請求項13から15のいずれかに記載の反芻動物用飼料添加組成物の製造方法であって、

さらに防腐剤として、プロピオン酸又はその塩、ソルビン酸又はその塩、安息香酸  
又はその塩、デヒドロ酢酸又はその塩、パラオキシ安息香酸エステル類、イマザリル、  
チアベンダゾール、オルトフェニルフェノール、オルトフェニルフェノールナトリウム及  
びジフェニルより選択される少なくとも1種を混合してなることを特徴とする反芻動物  
用飼料添加組成物の製造方法。

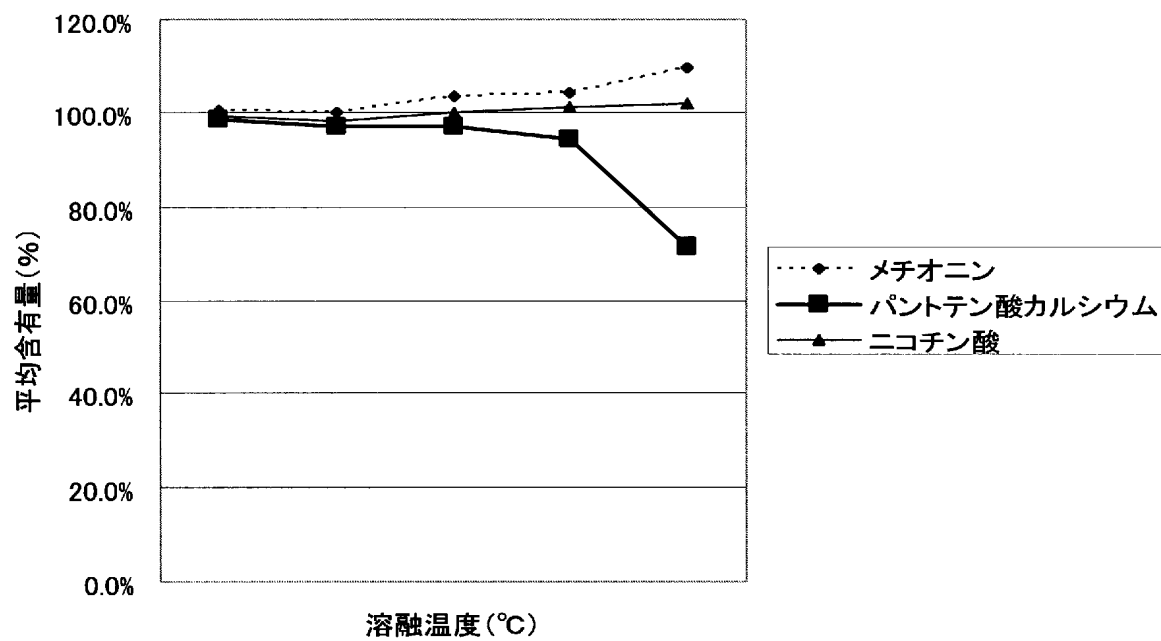
[図1]



[図2]



[図3]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/008074

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A23K1/16, 1/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A23K1/16, 1/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 94/06307 A1 (Nippon Soda Co., Ltd.), 03 March, 1994 (03.03.94), Full text (Family: none)	1,3-16 2
Y A	JP 7-289172 A (Ajinomoto Co., Inc.), 07 November, 1995 (07.11.95), Full text & US 5676966 A1 & EP 678246 A1 & NO 951473 A & CN 1125057 A & CA 2147432 A	1,3-16 2
Y A	JP 57-47466 A (Asahi Denka Kogyo Kabushiki Kaisha), 18 March, 1982 (18.03.82), Page 1, lower right column, lines 14 to 18 (Family: none)	1,3-16 2



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 July, 2005 (06.07.05)

Date of mailing of the international search report

19 July, 2005 (19.07.05)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. <sup>7</sup> A23K1/16, 1/18			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. <sup>7</sup> A23K1/16, 1/18			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2005年 日本国実用新案登録公報 1996-2005年 日本国登録実用新案公報 1994-2005年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
Y A	WO 94/06307 A1 (日本曹達株式会社) 1994.03.03, 全文 (ファミリーなし)	1, 3-16 2	
Y A	JP 7-289172 A (味の素株式会社) 1995.11.07, 全文 & US 5676966 A1 & EP 678246 A1 & NO 951473 A & CN 1125057 A & CA 2147432 A	1, 3-16 2	
Y A	JP 57-47466 A (旭電化工業株式会社) 1982.03.18, 第1頁右下欄第 14~18行 (ファミリーなし)	1, 3-16 2	
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 06.07.2005		国際調査報告の発送日 19.7.2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 吉田 佳代子 電話番号 03-3581-1101 内線 3237	2B 9516